

Zolpidem ayuda a promover el sueño cuando se lo utiliza ‘según necesidad’

Zolpidem, un hipnótico no benzodiazepínico, es una opción terapéutica útil en el tratamiento farmacológico a corto plazo de pacientes con insomnio. Zolpidem mejora el sueño en pacientes con insomnio, incluso cuando se lo utiliza ‘según necesidad’. En general tiene un perfil de tolerabilidad favorable, con una baja propensión a causar efectos clínicos residuales, síndrome de

abstinencia, dependencia, tolerancia o insomnio de rebote.

Objetivo: mejorar el sueño

El insomnio primario (por ej., insomnio no debido a comorbilidades físicas o psiquiátricas) causa deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (HR-QOL), el funcionamiento subjetivo y la función cognitiva, disminución de la productividad y aumento del riesgo de depresión, somnolencia o accidente.^[1]

En pacientes con insomnio primario, las opciones terapéuticas pueden ser no farmacológicas (por ej., higiene adecuada del sueño y terapias conductuales cognitivas) y/o farmacológicas (por ej., benzodiazepinas, antidepresivos o agonistas no benzodiazepínicos de los receptores de benzodiazepinas [zopiclona, zolpidem y zaleplón; los fármacos “Z”]).^[2-4] Los fármacos “Z” fueron desarrollados para tratar de superar algunos de los eventos adversos relacionados con las benzodiazepinas, como por ejemplo sedación al día siguiente, dependencia, abuso, síndrome de abstinencia y tolerancia.

El foco de este artículo es el tratamiento del insomnio primario con tartrato de zolpidem en las dosis recomendadas de 10 mg en adultos jóvenes y 5 mg en ancianos, particularmente cuando se lo utiliza ‘según necesidad’.

Evaluación de Adis

Puntos clave en la evaluación de zolpidem en el tratamiento del insomnio primario

Beneficios clínicos

El tratamiento continuo o ‘según necesidad’ mejora el sueño en pacientes con insomnio

Es beneficioso en pacientes con dificultades para conciliar el sueño y/o mantener el sueño

Parece tener una baja propensión a causar efectos clínicos residuales, insomnio de rebote, síndrome de abstinencia, dependencia o tolerancia

El perfil de tolerabilidad general es favorable

Posibles limitaciones

Se requiere una mayor evaluación de los efectos clínicos residuales, insomnio de rebote, síndrome de abstinencia, tolerancia, dependencia e impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud

Se requieren estudios comparativos para evaluar los resultados relativos de eficacia, tolerabilidad y farmacoeconómicos de varios sedantes hipnóticos utilizando un régimen ‘según necesidad’

Características diferenciales

Comparación de varias características farmacológicas de sedantes hipnóticos seleccionados^[1,6,8,9]

Característica	Zolpidem	Zaleplón	Zopiclona	Triazolam
Estructura	Derivado de la imadazopiridina	Derivado de la pirazolopirimidina	Derivado de la ciclopirrolona	Triazol benzodiazepina
Dosis usual (mg/día)	10	10	7,5	0,25
Tiempo hasta la concentración plasmática máxima (h)	1,6	1,0	1,75	2,0
Vida media de eliminación (h)	2,5	1,0	3,5-6,0	1,5-5,5
Metabolitos	Inactivos	Inactivos	Débilmente activos	Un metabolito activo

Zolpidem tiene un comienzo de acción rápido

Zolpidem tiene afinidad selectiva y elevada para el receptor benzodiazepínico ω_1 , que es responsable del efecto hipnótico del fármaco.^[5] En estudios realizados en animales, zolpidem tuvo efectos miorrelajantes, anticonvulsivantes y ansiolíticos más débiles que las benzodiazepinas.

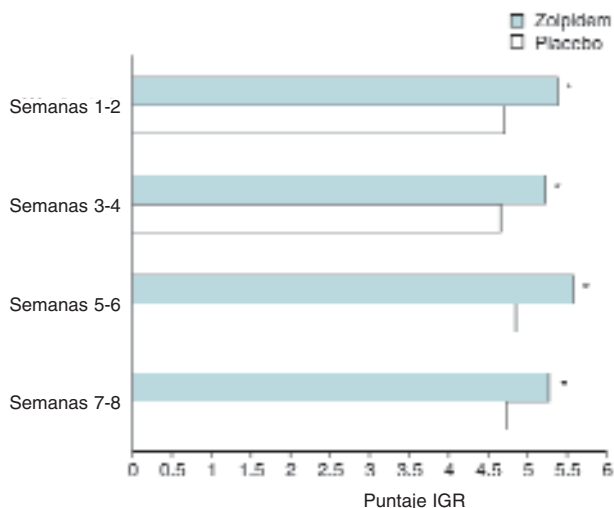


Fig 1. Eficacia de zolpidem versus placebo cuando se los utilizó 'según necesidad' en pacientes con insomnio primario. El puntaje medio de la Valoración Global del Investigador (IGR, siglas en inglés) para el efecto terapéutico fue evaluado cada 2 semanas en una escala de 7 puntos, donde 1 indica 'agravamiento marcado' y 7 'mejoría marcada'. Se indicó a los pacientes que tomaran zolpidem 10 mg/día o placebo al acostarse 'según necesidad' durante por lo menos 3 y no más de 5 noches por semana.^[11] * $p < 0,05$ vs. placebo.

Zolpidem se absorbe y se elimina rápidamente (tabla *Características diferenciales*), tiene una biodisponibilidad oral absoluta de $\approx 70\%$, se convierte en metabolitos inactivos que se excretan principalmente por vía renal y no se acumula luego de la administración de dosis múltiples.^[6-8] La disponibilidad del zolpidem es elevada en pacientes ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática y disminuye con el consumo de alimentos.^[8]

Al igual que con cualquier hipnótico, puede ser necesario ajustar la dosis de zolpidem cuando se lo coadministra con depresores del SNC. En voluntarios sanos, los fármacos que actúan en el SNC con un efecto farmacodinámico aditivo (por ej., disminución del estado de alerta) cuando se los coadministra con zolpidem incluyeron imipramina, clorpromazina y alcohol.^[8]

Efectivo cuando se lo utiliza en forma continua...

El zolpidem administrado en forma continua fue un hipnótico efectivo en pacientes adultos y ancianos con insomnio.^[11] En estudios aleatorizados doble ciego de hasta 5 semanas de duración, la administración de zolpidem 10 mg/día fue por lo menos tan efectiva como la de trazodona 50 mg/día, no inferior a zopiclona 7,5 mg/día y su eficacia

fue en general similar a la de doxilamina 15 mg/día, triazolam 0,25 ó 0,5 mg/día, flunitrazepam 1 mg/día o nitrazepam 5 mg/día en pacientes adultos con insomnio.^[11] En pacientes ancianos, la eficacia de zolpidem 5 mg/día fue similar a la de triazolam 0,125 ó 0,25 mg/día o temazepam 15 mg/día y superior a la de zaleplón 5 mg/día para el tiempo total de sueño.^[11]

... o 'según necesidad'

Varios consensos han recomendado la administración de hipnóticos en un régimen 'según necesidad',^[3,4,10] debido a preocupaciones acerca del uso de hipnóticos a largo plazo (por ej., potencial de dependencia). El zolpidem es el único hipnótico evaluado en un régimen 'según necesidad' hasta el momento.

Mejorías demostradas en la eficacia global

En tres estudios controlados con placebo de 4-12 semanas de duración, los pacientes con insomnio primario que recibieron zolpidem 10 mg/día 'según necesidad' tuvieron mejores valoraciones subjetivas globales que con placebo.^[11-13]

En los dos estudios más prolongados,^[11,12] debían tomarse no menos de tres y no más de cinco comprimidos de zolpidem 10 mg por semana 'según necesidad'. Las valoraciones globales de los pacientes y de los investigadores (figura 1) fueron mejores con zolpidem 10 mg/día 'según necesidad' que con placebo en el estudio de 8 semanas, que también demostró un efecto placebo significativo.^[11] Una proporción significativamente mayor de pacientes informó mejoría del sueño con zolpidem en cada período de 2 semanas del estudio (≈84-89% vs. 40-44%) vs. placebo.^[11]

En el estudio de 12 semanas se demostraron resultados similares;^[12] la administración de zolpidem 'según necesidad' fue superior al placebo de acuerdo con las valoraciones globales del investigador del efecto terapéutico global del fármaco sobre el sueño en cada evaluación bisemanal y al final del estudio.

Cierta mejoría en el tiempo total de sueño

En general, el tiempo total de sueño mejoró con el uso de zolpidem 10 mg/día 'según necesidad' en comparación con placebo en dos^[11,12] de los tres^[11-13] estudios. La media del tiempo total de sueño fue significativamente más prolongada en el grupo tratado con zolpidem que en el grupo tratado con placebo durante las semanas 1-2 y las semanas 3-4 del estudio de 8 semanas (373 vs. 350 minutos)^[11] y en cada período de evaluación bisemanal del estudio de 12 semanas.^[12] Sin embargo, el aumento de la media del tiempo total de sueño respecto del valor basal no difirió significativamente entre los grupos que recibieron zolpidem y placebo en el estudio de 4 semanas (74,6 vs. 63,2 minutos).^[13]

Para la mayoría de los otros parámetros del sueño, las diferencias intergrupales no fueron significativas dentro de los estudios ni consistentemente significativas entre los tres estudios.^[11-13] Los cambios en la calidad del sueño y en los puntajes del cuestionario del sueño del Medical Outcomes Study respecto del valor basal fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron zolpidem que en los que recibieron placebo en un estudio de 4 semanas.^[13]

¿Culpa del efecto placebo?

Un efecto placebo significativo puede explicar en parte la inexistencia de una diferencia significativa entre el zolpidem y el

placebo en algunos parámetros del sueño.^[11] Los investigadores sugirieron que la mejoría en la higiene del sueño impuesta por el protocolo del estudio o la remisión espontánea del insomnio pueden explicar esta tendencia.^[11]

Notable mejoría del sueño

Zolpidem 10 mg (pacientes ≤ 65 años de edad)^[14,15] ó 5 mg (pacientes >65 años de edad)^[14] fue efectivo cuando se lo utilizó ‘según necesidad’ en dos estudios amplios, no comparativos, de 3 semanas de duración en pacientes con insomnio en el marco de la atención primaria.^[14,15] Los pacientes estaban limitados a un máximo de 5 comprimidos por semana de zolpidem 10 mg^[15] o recibían 21 dosis que debían ser tomadas ‘según necesidad’ durante 3 semanas.^[14] Utilizando la escala de Impresión Clínica Global-Mejoría (CGI-I, *siglas en inglés*), los investigadores valoraron el sueño de la mayoría de los pacientes como ‘mucho mejor’ o ‘muchísimo mejor’ (80% de 2690 pacientes)^[15] o con mejoría ‘moderada’ a ‘muy marcada’ (90% de 1937 pacientes).^[14]

¿Intermitente equivale a continuo?

El tratamiento ‘según necesidad’ del insomnio crónico ofrece una opción alternativa prometedora para muchos pacientes que no requieren el uso de hipnóticos por la noche y ayudará a prevenir el uso regular innecesario de hipnóticos a largo plazo y sus problemas asociados. Si bien la equivalencia del uso intermitente versus continuo de zolpidem 10 mg/día no fue claramente establecida en dos estudios de 2 semanas de duración en pacientes con insomnio crónico,^[16,17] este resultado puede deberse en parte al diseño del estudio. En la práctica clínica, los pacientes tomarían

zolpidem ‘según necesidad’; mientras que, en estos estudios, los regímenes intermitentes de zolpidem fueron ‘forzados’ (es decir, los pacientes recibían zolpidem o placebo de acuerdo con un esquema fijo).^[16,17]

Los eventos adversos involucran el SNC y el tracto GI

Por lo general, el zolpidem es bien tolerado en pacientes con insomnio, incluidos los pacientes ancianos.^[11] Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes están relacionados con el SNC (por ej., cefaleas, mareos, somnolencia) y/o con el tracto gastrointestinal (por ej., náuseas, vómitos).^[8] Los eventos adversos serios (por ej., amnesia anterógrada, alucinaciones y delirio) son raros. Los eventos adversos observados con zolpidem parecen estar relacionados con la dosis. El perfil de tolerabilidad del zolpidem utilizado ‘según necesidad’ en general es similar al del uso continuo del fármaco.^[11]

Perfil similar al de otros hipnóticos

En estudios comparativos, la naturaleza y la incidencia de eventos adversos en general fue similar entre zolpidem 10 mg/día, doxilamina 15 mg/día, trazodona 50 mg/día, zopiclona 7,5 mg/día, triazolam 0,25 ó 0,5 mg/día, flunitrazepam 1 mg/día y nitrazepam 5 mg/día.^[11] En pacientes ancianos, la incidencia global de eventos adversos emergentes del tratamiento en general fue similar entre zolpidem 5 mg/día, triazolam 0,125 ó 0,25 mg/día, temazepam 15 mg/día y zaleplón 5 ó 10 mg/día.

Pocos efectos residuales

En general, el zolpidem no afecta la arquitectura del sueño.^[5] Entre los

principales problemas asociados con el uso de hipnóticos está la aparición de efectos clínicos residuales (es decir, efectos sedantes que continúan al día siguiente, con deterioro psicomotor [incluido deterioro cognitivo] y de la memoria asociado).^[18] En pacientes con insomnio que participaron en estudios farmacodinámicos que utilizaron pruebas psicomotoras o de memoria, los efectos clínicos residuales al día siguiente (es decir, >8 horas posdosis) no difirieron significativamente entre zolpidem y placebo, y las diferencias en los efectos sobre la función psicomotora al día siguiente favorecieron significativamente a zolpidem 10 mg sobre zopiclona 7,5 mg, flurazepam 30 mg o flunitrazepam 1 mg.^[1] Sin embargo, no se observaron diferencias consistentes entre zolpidem y otros sedantes hipnóticos para los efectos clínicos residuales evaluados durante los estudios de eficacia clínica.

Poca evidencia de desarrollo de tolerancia

El zolpidem sólo está recomendado para el uso a corto plazo; sin embargo, en estudios de 3-6 meses de duración existe poca evidencia de que el uso diario a largo plazo de zolpidem induzca tolerancia en pacientes con insomnio.^[1] En los informes posmarketing se observó desarrollo de tolerancia, frecuentemente en pacientes con antecedentes de dependencia a las benzodiazepinas.^[1]

Sin aumento en el consumo de fármacos

En estudios a corto plazo parece existir un bajo potencial de tolerancia con zolpidem 10 mg/día cuando se lo utiliza ‘según necesidad’.^[11-15] En el estudio de 8 semanas,^[11] la frecuencia de administración del fármaco no aumentó significativamente

desde el inicio en los grupos tratados con zolpidem o placebo (consumo medio de comprimidos, 7,6-7,9 comprimidos por período de 2 semanas).^[11] En el estudio de 12 semanas,^[12] la cantidad de comprimidos consumidos aumentó significativamente en el tiempo en los grupos tratados con zolpidem y con placebo. Sin embargo, el aumento fue inferior a un comprimido por período de 2 semanas y los pacientes de ambos grupos de tratamiento se autoadministraron una cantidad de comprimidos inferior a la cantidad máxima por semana.

Durante las 3 semanas de los dos estudios no comparativos, la media del consumo semanal de zolpidem disminuyó $\approx 30\%$ en la tercera semana del estudio con relación a la primera semana (2,6 vs. 3,7 comprimidos^[15] y 3,7 vs. 5,1 dosis^[14]). A pesar de la disminución del consumo en muchos pacientes, se observaron mejorías en el sueño, lo cual indica que el tratamiento satisfacía las necesidades de los pacientes y que los pacientes podían adaptar el consumo a sus necesidades y los cambios en su insomnio.^[14,15]

Sin demasiado problema con el efecto rebote...

La mayor parte de la evidencia sugiere que zolpidem está asociado con insomnio de rebote mínimo.^[1] La frecuencia de insomnio de rebote con zolpidem fue significativamente inferior a la observada con triazolam o zopiclona y superior a la observada con placebo. Sobre la base de los datos limitados de dos estudios controlados con placebo, el potencial de insomnio de rebote con el uso de zolpidem ‘según necesidad’ es bajo.^[11,12] En estos estudios, no se observó insomnio de rebote durante las noches en que los pacientes no tomaban zolpidem.^[11,12]

... el síndrome de abstinencia, la dependencia o el abuso

Con poca frecuencia se informaron casos de abuso, dependencia o síndrome de abstinencia en los estudios de vigilancia posmarketing, pero la mayoría de los pacientes utilizó una dosis de zolpidem superior a la recomendada, tenía antecedentes de abuso de sustancias y/o enfermedad psiquiátrica concomitante.^[1] En general, los síntomas del síndrome de abstinencia no estuvieron asociados con la discontinuación repentina del uso de zolpidem después de 2-4 semanas de tratamiento continuo,^[1] pero ocurrieron luego del retiro gradual de zolpidem 10 mg/día o zopiclona 7,5 mg/día luego del tratamiento continuo más prolongado (3 meses).^[19] Se llegó a la conclusión de que la incidencia de abuso o dependencia de zolpidem era muy baja en relación con la cantidad de prescripciones de zolpidem en una revisión de informes clínicos.^[20] Más generalmente, el riesgo de uso inapropiado de los hipnóticos no benzodiazepínicos más nuevos puede ser inferior al observado con las benzodiazepinas y similar al observado con los antidepresivos sedantes.^[21]

Dosis y administración

El zolpidem está indicado para el tratamiento a corto plazo de adultos con insomnio en numerosos países.^[8] Se lo administra inmediatamente antes de acostarse, en una sola dosis oral de 10 mg. En pacientes ancianos o en pacientes con insuficiencia hepática se recomienda una dosis inicial de 5 mg.^[8] Consultar la información para prescribir local a fin de obtener información sobre contraindicaciones, advertencias y precauciones y ajustes de la dosis en poblaciones de pacientes especiales.

Prescripción y consideraciones de inclusión en vademécum

En las pautas de consensos de expertos recientes, los tres fármacos ‘Z’^[3] o cualquier agonista de los receptores benzodiazepínicos^[4] están recomendados como farmacoterapia de primera línea. En los estudios clínicos, el uso ‘según necesidad’ o continuo de zolpidem fue efectivo en el tratamiento del insomnio primario. La administración de 10 mg/día de zolpidem tuvo perfiles de eficacia y tolerabilidad en general similares a los de otros hipnóticos benzodiazepínicos y no benzodiazepínicos utilizados comúnmente.

Los hipnóticos tienen perfiles farmacocinéticos diferentes (tabla *Características diferenciales*), que pueden dictar el uso de determinado hipnótico en ciertos contextos clínicos.^[2] Un paciente con dificultad para conciliar el sueño requiere un fármaco que actúe rápidamente para reducir la latencia del sueño. Si bien el zaleplón se absorbe rápidamente y sería beneficioso en este caso, su eliminación es rápida y puede no ser apropiado para un paciente que también tiene dificultad para mantener el sueño. El zolpidem (y también la zopiclona) se absorbe rápidamente y tiene una vida media relativamente más prolongada que el zaleplón. Por lo tanto, el zolpidem sería beneficioso en pacientes que tienen dificultades para conciliar el sueño y en los que tienen dificultades para mantener el sueño.^[9]

Si bien no están recomendados, los hipnóticos frecuentemente se utilizan a largo plazo y están asociados con efectos clínicos residuales, insomnio de rebote, síndrome de abstinencia o dependencia.^[4] La evidencia disponible sugiere que el zolpidem tiene una baja propensión a causar estos eventos adversos.

Referencias

1. Swainston Harrison T, Keating GM. Zolpidem: a review of its use in the management of insomnia. *CNS Drugs* 2005; 19 (1): 65-89
2. Dündar Y, Boland A, Strobl J, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004 Jun; 8 (24): iii-x, 1-125
3. Estivill E, Bové A, García-Borreguero D, et al. Consensus on drug treatment, definition and diagnosis for insomnia. *Clin Drug Invest* 2003; 23 (6): 351-85
4. Roth T, Hajak G, Ustun TB. Consensus for the pharmacological management of insomnia in the new millennium. *Int J Clin Pract* 2001 Jan-Feb; 55 (1): 42-52
5. Holm KJ, Goa KL. Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs* 2000 Apr; 59 (4): 865-89
6. Hesse LM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Clinically important drug interactions with zopiclone, zolpidem and zaleplon. *CNS Drugs* 2003; 17 (7): 513-32
7. Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (4): 227-38
8. Sanofi-Synthelabo Inc. Ambien (zolpidem tartrate): prescribing information [online]. Available from URL: <http://www.sanofi-synthelabous.us> [Accessed 2005 Feb 21]
9. Terzano MG, Rossi M, Palomba V, et al. New drugs for insomnia: comparative tolerability of zopiclone, zolpidem and zaleplon. *Drug Saf* 2003; 26 (4): 261-82
10. Mendelson WB, Roth T, Cassella J, et al. The treatment of chronic insomnia: drug indications, chronic use and abuse liability: summary of a 2001 new clinical drug evaluation unit meeting symposium. *Sleep Med Rev* 2004; 8 (1): 7-17
11. Walsh JK, Roth T, Randazzo A, et al. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep* 2000 Dec 15; 23 (8): 1087-96
12. Perlis ML, McCall WV, Krystal AD, et al. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004 Aug; 65 (8): 1128-37
13. Allain H, Arbus L, Schuck S, et al. Efficacy and safety of zolpidem administered 'as needed' in primary insomnia: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest* 2001; 21 (6): 391-400
14. Lévy P, Massuel M-A, Gérard DA. 'As-needed' prescription of zolpidem for insomnia in routine general practice. *Clin Drug Invest* 2004; 24 (11): 625-32
15. Hajak G, Bandelow B, Zulley J, et al. 'As needed' pharmacotherapy combined with stimulus control treatment in chronic insomnia: assessment of a novel intervention strategy in a primary care setting. *Ann Clin Psychiatry* 2002 Mar; 14 (1): 1-7
16. Hajak G, Cluydts R, Declerck A, et al. Continuous versus non-nightly use of zolpidem in chronic insomnia: results of a large-scale, double-blind, randomized, outpatient study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002 Jan; 17 (1): 9-17
17. Cluydts R, Peeters K, De Bouyalsky I, et al. Comparison of continuous versus intermittent administration of zolpidem in chronic insomniacs: a double-blind, randomized pilot study. *J Int Med Res* 1998; 26 (1): 13-24
18. Vermeeren A. Residual effects of hypnotics: epidemiology and clinical implications. *CNS Drugs* 2004; 18 (5): 297-328
19. Lemoine P, Allain H, Janus C, et al. Gradual withdrawal of zopiclone (7.5 mg) and zolpidem (10 mg) in insomniacs treated for at least 3 months. *Eur Psychiatry* 1995; 10 Suppl. 3: 161-5s
20. Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, et al. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction* 2003 Oct; 98 (10): 1371-8
21. Jaffe J, Bloor R, Crome I, et al. A postmarketing study of relative abuse liability of hypnotic sedative drugs. *Addiction* 2004; 99 (2): 165-73



Adis International Argentina, S.A.
Av. Santa Fe 3711 1° "A" 1425 Buenos Aires, Argentina
Tel.: 5411 4115-0012/13

Título y publicación originales:

"Zolpidem helps promote sleep when used 'as needed'"
Drugs Ther Perspect 2005; Vol. 21, No. 5

Copyright de la traducción al castellano © 2006 Adis International Argentina, S.A.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Adis International Ltd.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, el Editor no se responsabilizará de la actualización continuada de la información o de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Asimismo, no se responsabilizará de los posibles perjuicios y/o daños a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se expresan en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, el Editor recomienda que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en el material aquí publicado.